



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Nutrición

**Efecto regenerador del extracto hidroetanólico seco de
hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) sobre tejido
gástrico con úlceras inducidas por etanol en ratas**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Nutrición

AUTOR

Elkin Arturo PEREZ AZURZA

ASESOR

Oscar Gustavo HUAMÁN GUTIÉRREZ

Lima, Perú

2018



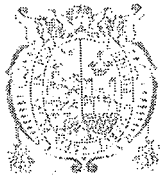
Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Perez E. Efecto regenerador del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) sobre tejido gástrico con úlceras inducidas por etanol en ratas [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Nutrición; 2018.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Medicina



Escuela Profesional de Nutrición

"Año del Centenario del Museo de Historia Natural y de la Revista
Anales de la Facultad de Medicina"
"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

ACTA DE EXAMEN DE TITULACIÓN MODALIDAD DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Conforme a lo estipulado en el artículo 45° de la Ley Universitaria 30220, el Jurado de Sustentación nombrado por el Comité de Gestión y la Dirección de la Escuela Profesional de Nutrición, conformado por los siguientes Docentes:

Presidente: Mg. Gladys Nerella Panduro Vásquez

Miembros: Mg. Miguel Hernán Sandoval Vegas

Mg. Jovita Silva Robledo de Ricalde

Asesor: Mg. Oscar Gustavo Huamán Gutiérrez

Se reunió en la ciudad de Lima, el día jueves 11 de octubre del 2018, para proceder a evaluar la **Sustentación de Tesis para Optar el Título Profesional de Licenciado en Nutrición** del bachiller:

Elkin Arturo Perez Azurza

Código de Matricula N° 10010561

Tesis: «Efecto regenerador del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) sobre tejido gástrico con úlceras inducidas por etanol en ratas»
(Aprobado con RD N° 2669-D-FM-2016)

El mencionado bachiller aprueba el examen de titulación, mediante la modalidad de sustentación de tesis, obteniendo la calificación de:

..... **DIECINUEVE** (En letras)

Estando de acuerdo con la presente acta, el Jurado de Sustentación firma en señal de conformidad.

.....
Mg. Gladys Nerella Panduro Vásquez
Presidente

.....
Mg. Miguel Hernán Sandoval Vegas
Miembro

.....
Mg. Jovita Silva Robledo de Ricalde
Miembro

.....
Mg. Oscar Gustavo Huamán Gutiérrez
Asesor



AGRADECIMIENTOS

A Dios, que ha dado fortaleza a mi corazón para continuar con mi trabajo cuando estuve a punto de caer.

Al Mg. Oscar Huamán Gutiérrez, que además de ser mi asesor de tesis y permitirme ser el maquinista del presente trabajo, lo considero un padre y amigo.

A la E.P. de Nutrición y a todos mis profesores, quienes con experiencia y amor a la docencia, siguen formando profesionales competentes.

A la Oficina de Registro de Actividades de Investigación (RAIS) del Vicerrectorado de Investigación de la UNMSM, por financiamiento de la presente tesis.

Al Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición “Alberto Guzmán Barrón” de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por abrir sus puertas a la realización del presente trabajo.

Al Dr. Ernesto Ruez del Instituto de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y al Dr. Raúl Castro del Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses, por el procesamiento de muestras y la lectura de éstas.

AGRADECIMIENTOS

A mis amigos, Guillermo Mejía, Paul Rosario, Frank Samaniego y Juan Carlos Mollo, por acompañarme en todo el proceso de ejecución del proyecto tanto en el laboratorio como en las aulas.

A María Lourdes Aldea, por su apoyo desinteresado en la elaboración del informe escrito.

A mis tíos Gary Azurza, Tulio Azurza, Lionel Azurza, Sara Perez, Mirko Perez, que siempre me apoyaron y estuvieron al tanto de los avances en mis estudios.

A mis hermanos Fernando y Fiorella, que siempre rondando en mis pensamientos estimulan el logro de mis sueños.

A mis incondicionales amigos Jimmy Chipana, Boris Bautista, Jose Carlos Oré, Evelyn Paucar y Jetshabel Luzón, que a pesar de la distancia y los problemas me estimularon a nunca rendirme y seguir adelante y lograr mis metas.

DEDICATORIA

A mis padres Elkin Perez Vallejo y Doris Azurza Callirgos que, con tanto empeño y sacrificios, confiaron en mí. Su apoyo y amor incondicional solo se compara con fuerzas universales.

A mis abuelos Grimaneza Callirgos, Alejandro Azurza y Teófila Vallejo, por educarme, protegerme e inculcarme principios que me acompañan día con día.

CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	10
2.1. HIPÓTESIS	10
2.2. OBJETIVO GENERAL.....	10
2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
III. METODOLOGÍA.....	11
3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	11
3.2. POBLACIÓN	11
3.3. MUESTRA Y UNIDAD DE ANÁLISIS	11
3.4. VARIABLES	11
3.5. MATERIALES	12
3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	13
3.7. PLAN DE PROCEDIMIENTOS	14
3.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	22
IV. RESULTADOS	23
4.1. NIVELES DE MOCO GÁSTRICO	23
4.2. NIVELES DE LIPOPEROXIDACIÓN	24
4.3. PERFIL DE GSH	25
4.4. ÍNDICE DE LESIÓN	26
4.5. EVALUACIÓN HISTOLÓGICA	29
V. DISCUSIÓN	31
V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	41
6.1. CONCLUSIONES.....	41
6.2. RECOMENDACIONES	41
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXOS	51

ÍNDICE DE FÍGURAS

Figura 1. Grupo I (Mucosa normal)	Pág. 28
Figura 2. Grupo II (Daño con etanol).....	Pág. 28
Figura 3. Grupo III (Etanol + Suero fisiológico por 3 días).....	Pág. 28
Figura 4. Grupo IV (Etanol + Sucralfato por 3 días).....	Pág. 28
Figura 5. Grupo V (Etanol + Extracto dosis baja por 3 días)	Pág. 28
Figura 6. Grupo VI (Etanol + Extracto dosis alta por 3 días)	Pág. 28

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo I: Hojas y flores de la <i>Psoralea glandulosa</i> (culén).....	Pág. 51
Anexo II: Taxonomía la <i>Psoralea glandulosa</i> (culén)	Pág. 52
Anexo III: Procedimiento de extracción del extracto hidroetanólico seco	Pág. 53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Niveles de Moco gástrico según grupo de estudio.....	Pág. 23
Tabla 2. Niveles de Lipoperoxidación según grupo de estudio.....	Pág. 25
Tabla 3. Niveles de GSH reducido y GSH total y GSH reducido/oxidado según grupo de estudio.....	Pág. 26
Tabla 4. Índice de daño gástrico según grupo de estudio.....	Pág. 26

RESUMEN

Introducción: Los trastornos gastrointestinales son entidades de morbilidad variable a nivel mundial entre región y región y sobre los cuales un tratamiento inadecuado puede llevar a la formación de úlcera en el tejido gástrico. **Objetivo:** Determinar el efecto regenerador del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) sobre tejido gástrico con úlceras inducidas por etanol en ratas. **Materiales y métodos:** Estudio analítico, transversal, prospectivo y experimental; se usaron 48 ratas albinas, machos, adultos y extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (culén). Las hojas de culén fueron recogidas en el distrito de Ayacucho. Se secaron, pulverizaron, maceraron en etanol y se eliminó el disolvente hasta obtener un polvillo. Las ratas fueron distribuidas aleatoriamente en seis grupos (n=8) a los que se administró durante tres días: (G-I) Suero fisiológico; (G-II) Etanol 70%; (G-III) Etanol 70% + S. fisiológico; (G-IV) Etanol 70% + Sucralfato; (G-V) Etanol 70% + Extracto 300 mg/kg; y, (G-VI) Etanol 70% + Extracto 500 mg/kg. **Resultados:** Incremento de moco gástrico mayor en los grupos experimentales no significativo. Inhibición de lipoperoxidación significativo en el G-V y G-VI (33.8% y 27.8%, respectivamente). Mayor perfil GSH en el G-V y G-VI. Inhibición de daño gástrico fue mayor significativamente en el G-V y G-VI (59.3% y 70.6%, respectivamente). **Conclusiones:** La administración del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) en ratas con úlceras en tejido gástrico inducidas por etanol, presenta efecto regenerador a nivel histológico e incremento del nivel del perfil GSH y del moco gástrico y disminución del nivel de la lipoperoxidación y de la inhibición de daño gástrico.

Palabras clave: Extracto, *Psoralea glandulosa*, etanol, úlceras, culén.

ABSTRACT

Introduction: Gastrointestinal disorders are entities of variable morbidity worldwide between region and region and over which an inadequate treatment can lead to the formation of ulcer in the gastric tissue. **Objective:** Determine the regenerative effect of the dry hydroethanolic extract of leaves of *Psoralea glandulosa* (culén) on gastric tissue with ethanol-induced ulcers in rats. **Materials and methods:** Analytical, cross-sectional, prospective and experimental study; 48 albino rats, males, adults and dry hydroethanolic extract of leaves of *Psoralea glandulosa* (culén) were used. Culén leaves were collected in the district of Ayacucho. They were dried, pulverized, macerated in ethanol and the solvent was removed until a powder was obtained. The rats were randomly distributed into six groups (n = 8) to which they were administered during three days: (G-I) Physiological serum; (G-II) Ethanol 70%; (G-III) 70% Ethanol + physiological S.; (G-IV) 70% Ethanol + Sucralfate; (G-V) Ethanol 70% + Extract 300 mg / kg; and, (G-VI) 70% Ethanol + 500 mg / kg Extract. **Results:** Increase in gastric mucus in the experimental groups was not significant. Inhibition of significant lipoperoxidation in G-V and G-VI (33.8% and 27.8%, respectively). Greater GSH profile in the G-V and G-VI. Inhibition of gastric damage was significantly greater in the G-V and G-VI (59.3% and 70.6%, respectively). **Conclusions:** The administration of the dry hydroethanolic extract of leaves of *Psoralea glandulosa* (culén) in rats with ulcers in gastric tissue induced by ethanol, has a regenerative effect at the histological level and an increase in the level of the GSH profile and gastric mucus and a decrease in the level of lipoperoxidation and the inhibition of gastric damage.

Key words: Extract, *Psoralea glandulosa*, ethanol, ulcers, Culén.

I. INTRODUCCIÓN

Los problemas gastrointestinales como la gastritis, úlcera péptica, distensión abdominal, dolor, acidez, entre otros, son una entidad de elevada morbilidad a nivel mundial, su incidencia varía en las diferentes regiones y países.¹ En los Países Bajos el costo *per cápita* por casos de hemorragia, perforación o ambos varía entre los 12 000 y 26 000 euros. Mientras que, en Estados Unidos, el costo por padecer problemas ulcerosos alcanzó casi 6 mil millones de dólares. Cifra en la que se considera el costo directo del tratamiento de las úlceras y el indirecto en relación a la pérdida de horas de trabajo y de productividad.²

En el Perú, una de las principales causas de morbilidad en la consulta externa en los establecimientos del Ministerio de Salud es la gastritis y la duodenitis.³ Para el año 2010, el noveno grupo de morbilidad se debió a gastritis y duodenitis, que fue responsable de 511 446 atenciones, correspondiendo al 1,6% del total de atenciones, y para el año 2013 se redujo a 1,25% del total de atenciones.⁴

La gastritis es una enfermedad inflamatoria aguda o crónica de la mucosa gástrica producida por factores exógenos y endógenos que produce síntomas dispépticos como náuseas, vómitos, distensión abdominal.¹ La primera causa de lesiones gastrointestinales se debe en su mayoría a la presencia de *Helicobacter pylori*⁵, la segunda causa representa a aproximadamente el 25% de los consumidores crónicos de AINES sufren reacciones adversas al medicamento, y de estos casos el 10 a 30 % desarrollan úlcera péptica a los seis meses de tratamiento continuo, y generalmente en ellos se cuadruplica el riesgo de sangrado digestivo en contraste con la población en general.⁶

La infección por *Helicobacter pylori* es adquirida durante la infancia y a pesar de que mitad de la población mundial entre los 20 y 40 años tiene esta bacteria en su vía digestiva, solo un 10 a 20 % de los infectados desarrolla úlcera gástrica o duodenal. Esta tasa de infección aumenta con la edad, que resulta mayor en países en vías de desarrollo.⁷ Así, los trastornos que con más frecuencia afectan a la población mundial son las enfermedades gastrointestinales, las cuales se encuentran entre las primeras causas de muerte, al estar incluidas entre ellas el cáncer gástrico.⁸

Actualmente los tratamientos contra las úlceras producen efectos secundarios e indeseados, es por esto que hay un incremento en la búsqueda y evaluación de nuevos agentes, principalmente que provienen de las plantas, en el tratamiento de las patologías gastrointestinales.⁹ A nivel del sistema digestivo, muchos nutraceuticos estimulan la actividad de diversos factores protectores, regeneradores y en algunos casos, disminuyen los efectos de las injurias producidas por agentes externos al organismo.¹⁰

Así, estos compuestos solubles en soluciones alcohólicas (metanol o etanol), como los terpenos, saponósidos, ácidos fenólicos, flavonoides y taninos, han demostrado actividad gastroprotectora, antisecretora, antiinflamatoria, inhibición de la migración de células inflamatorias y actividad antirradicalaria.¹¹

La prescripción incorrecta en el tratamiento de las úlceras gástricas, genera un alto costo que tiene que ser pagado por el Estado y la sociedad, ésta puede ser paliada mediante sesiones educativas, talleres de uso y abuso de medicamentos y tratamientos más naturales y/o tradicionales dirigidos al personal de salud.¹² Así el órgano diana del aparato gastrointestinal, tanto del daño por factores exógenos y endógenos como de los nutraceuticos estimulantes de la regeneración y/o protección del tejido, es el estómago.^{2,4}

El estómago es el órgano encargado de formar y procesar los alimentos y/o sustancias ingeridas y transformarlas en un líquido ácido viscoso llamado quimo. Se le considera como una sección dilatada del tubo digestivo que conecta el esófago con el intestino delgado. Tiene una capacidad de 50 mL en estado de reposo y de 1500 mL en su distensión máxima para el adulto, en el que se incluye el alimento ingerido, ácido clorhídrico y enzimas como la pepsina, rennina y lipasa gástrica.¹³

Anatómicamente, el estómago tiene una curvatura menor cóncava y una curvatura mayor convexa y que a simple vista se puede apreciar cuatro regiones: el Cardias como región más estrecha de unión gastroesofágica, el Fondo como zona de forma cupular a la izquierda del esófago usualmente llena de gas, el Cuerpo como porción más grande encargado de la formación del quimo y el Píloro o Antro Pilórico como la porción contraída similar a un embudo que incluye el esfínter pilórico grueso que controla la liberación intermitente del quimo al intestino.¹³

Histológicamente, todas las regiones gástricas poseen arrugas, pliegues longitudinales de mucosa y submucosa que desaparecen cuando el estómago se expande. En la mucosa, el recubrimiento epitelial se invagina y forma foveolas o fosas gástricas, más superficiales cerca al Cardias y más profundas cerca al píloro incrementando el área de superficie de recubrimiento del estómago. En el fondo de cada foveola desembocan entre cinco y siete glándulas gástricas de la lámina propia.¹³

Según su estructura general, el tubo digestivo se integra por cuatro capas concéntricas: la mucosa, conformada por un recubrimiento de epitelio en cuya profundidad se encuentra tejido conjuntivo laxo con abundante vascularización alojando glándulas, vasos linfáticos, nódulos linfoides y células encargadas de la producción de moco viscoso visible cuya función es adherirse al revestimiento del estómago y protegerlo de su autodigestión; la submucosa, capa de tejido conjuntivo denso, irregular y fibroelástico que rodea a la mucosa, presenta vasos sanguíneos, linfáticos y parte del sistema nervioso entérico conformado por el plexo submucoso de Meissner encargado de controlar la motilidad de la mucosa y las

actividades secretoras de las glándulas; la muscular externa, compuesta por tres capas de musculo liso: la oblicua profunda bien definida en la región del cardias, la circular media observada en la totalidad del estómago especialmente en la región pilórica formando el esfínter pilórico, la capa longitudinal externa observada claramente en la región del cardias y el cuerpo, y el plexo mientérico que se halla entre la circular media y longitudinal externa; y la serosa, definida como una capa de tejido conjuntivo laxo delgado y subseroso que envuelve la muscular externa rodeada por epitelio escamoso, simple, liso y húmedo del peritoneo visceral.¹³

Las glándulas fúndicas se extienden desde la muscular de la mucosa hasta la base de las foveolas, podemos encontrar 6 tipos de células ubicadas en tres regiones en cada una de las glándulas. En el Istmo se encuentran las Células de recubrimiento de la superficie encargadas de la producción del moco visible viscoso y células del Sistema Neuroendocrino difuso; en el Cuello se encuentran las células mucosas del cuello encargadas de producir moco soluble que se mezcla con el quimo y lo lubrica para reducir la fricción a lo largo del tubo digestivo, células regenerativas que proliferan para reemplazar a todas las células especializadas que recubren las glándulas fúndicas, foveolas y superficie luminal, células parietales encargadas de elaborar el ácido clorhídrico y el factor intrínseco y algunas células del sistema neuroendocrino difuso; y en la Base, células principales encargadas de elaborar las enzimas pepsinógeno, rennina y lipasa gástrica vertiéndolas en la luz gástrica y algunas células del sistema neuroendocrino difuso. La función de éstas últimas no está bien definida, a pesar de que sintetizan sustancias similares a neurosecreciones presentes en el sistema nervioso central.¹³

La barrera gástrica está constituida por componentes pre-epiteliales conformada por la barrera de moco, bicarbonato y fosfolípidos que aumentan la hidrofobicidad superficial de la membrana celular e incrementan la viscosidad del moco, la zona epitelial presenta la capacidad regenerativa de las células, resistencia celular con gradiente

eléctrico para prevenir la acidificación, los transportadores ácido-básico del bicarbonato de la célula al moco y la zona subepitelial encargada de extraer ácido de dichos sitios, factores de crecimiento, prostaglandinas y óxido nítrico y subepiteliales (flujo sanguíneo, bicarbonato).^{1, 13}

La gastritis es etiológicamente multifactorial, es decir, en un paciente pueden converger diversos factores tanto exógenos (*Helicobacter pylori* y otras infecciones, AINE's, irritantes gástricos, drogas, alcohol, tabaco, cáusticos y radiación) como endógenos (ácido gástrico y pepsina, jugo biliar, jugo pancreático, uremia e inmunológico) por tanto, el daño de la mucosa gástrica viene determinado por el tiempo de permanencia de estas injurias y de la barrera gástrica para resistir a éstas.^{1,14}

La gastritis se asocia a un aumento de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), producción de interleukinas-8 y el porcentaje de virulencia del *Helicobacter pylori*, con un aumento de la concentración de radicales libres y disminución de la actividad enzimática de la superóxido dismutasa y el glutatión peroxidasa, es decir la aparición de daño en la mucosa gástrica no solo se debe a la infección por *Helicobacter pylori*, sino a la aparición y acumulación de diferentes factores exógenos y disminución de factores endógenos.^{1,14}

La patogénesis de la gastritis por *Helicobacter pylori* incluye dos etapas. En la primera etapa se da la llegada y penetración del microorganismo al mucus gástrico donde se multiplica. Se da la liberación de sustancias tóxicas del microorganismo estimulantes de la respuesta inmunológica del huésped (aumento de la IgA) con participación de células inflamatorias, los neutrófilos. En la segunda etapa, hay amplificación de la respuesta inflamatoria por interacción de linfocitos, neutrófilos, macrófagos y otras no inmunes. En la zona de lesión hay gran liberación de mediadores químicos como citoquinas, eicosanoides, radicales libres y sistema de complemento, que acentúan la inflamación.^{1, 8, 14}

La acción de los AINES se da mediante la inhibición de la COX (COX-1), lo que reduce la producción de prostaglandinas (PGE₂), inhibiendo la

acción de la adenilciclase, evitando la regulación del funcionamiento de la bomba de protones desarticulando este mecanismo y provocando a futuro hiperactividad de la bomba. Mientras que el daño gástrico inducido por etanol implica el aumento del estrés oxidativo, aumento de radicales libres y anión superóxido y afectando también la disponibilidad de óxido nítrico.¹⁴

Por otro lado, el daño gástrico inducido por AINE se evidencia con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, reducción de flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, aumento del estrés oxidativo y aumento de la secreción ácida.¹⁴

En la administración aguda de etanol provoca lesiones y erosiones de la mucosa gástrica, aumentando el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica, daño del ADN y reducción del contenido de glutatión en la mucosa gástrica de rata.^{15, 16, 17} Y en la administración de alcohol en altas concentraciones sobre el tejido gástrico, genera un estrés oxidativo con la consiguiente liberación de radicales libre, debido a una mala regulación en la bomba $H^+/K^+ - ATPasa$, lo que a la vez provoca daño por estrés oxidativo a la mucosa, que lleva a la disrupción de la mucosa; se ha observado que entre un 10 a 40% de los estómagos de ratas y ratones, se cubren de erosiones hemorrágicas y úlceras al ser examinados una a dos horas después de su administración.¹⁸

Mientras que en los estudios realizados en voluntarios humanos sanos, tras una intoxicación alcohólica aguda desarrollaron gastritis endoscópica con eritema, erosiones, petequias y exudado de la mucosa a las seis horas siguientes en el 80% de los casos. Todos los cambios observados luego del daño, fueron reversibles en 7-20 días en todos los casos en los que se repitió la endoscopia. Mientras que la administración de dosis de 200 mL de un licor ya produce cierto grado de inflamación de la mucosa gástrica, erosiones y hemorragias, que desaparecieron a los tres días siguientes en los casos reevaluados.¹⁹

Por tal motivo, el trastorno de uno o más de factores defensivos por factores etiológicos de la gastritis originan lesión de la mucosa

permitiendo la acción del ácido, proteasas y ácidos biliares que pueden llegar a la lámina propia, lesionando, estimulando las terminaciones nerviosas y activando la descarga de histamina y de otros mediadores proinflamatorios.¹

Los componentes de la *Psoralea glandulosa* han demostrado tener una gran actividad antioxidante^{15,16}, hipoglicemiante¹⁷ y antitumoral²⁰. Comúnmente es consumida en forma de infusión para los dolores estomacales, problemas obstructivos a nivel intestinal, y otros problemas gastrointestinales.²¹

Los estudios sobre la composición química del extracto etanólico de hojas de *Psoralea glandulosa*, refieren la presencia de aceites esenciales (psoraleno o ficusina, psoralidina, hidrocarburos terpénicos, etc.) en una proporción de 0,27%, Resinas en un 0,4%, lo que le confiere su cualidad aromática, taninos en proporción de 6,22% con propiedades astringentes, gomas en un 1,2%, Bakuchiol, angelicina o isopsoraleno, drupanina, metil éster, terpenoides, inulina.²²

Al estudiar por primera vez la composición química del exudado resinoso, se determinaron tres meroterpenos: Bakuchiol, 3-hidroxibakuchiol, 1,2-hidroxiisobakuchiol y un nuevo compuesto denominado Kuchiol que fueron aisladas y cuyas estructuras fueron determinadas espectroscópicamente.¹⁶ Arroyo A., J. en su estudio sobre el aceite de *Copaifera officinalis* (Copaiba) en pacientes con diagnóstico definitivo de úlcera péptica, sugiere que el contenido de terpenos, entre los cuales están el ácido kaurenico y B-Cariofileno teniendo efecto citoprotector gástrico por medio de la regulación de la transcripción de citoquinas inflamatorias y afectando la secreción de ácido clorhídrico y pepsina respectivamente.²³

Gosh y cols., evaluaron el tratamiento con extracto etanólico de la *Psoralea corylifolia*, especie del mismo género, en ratas infectadas con *H. Pylori* favoreció a la recuperación de la mucosa a nivel histológico, sobre las lesiones producidas por el agente patógeno, resultado atribuido a los

compuestos aislados Psoracorylifoles A, B, C, D y E, cuya actividad antimicrobiana *in vitro* es equivalente al metronidazol en la inhibición del crecimiento del *H. pilory*.²⁴

El estudio realizado por Madrid en el año 2012, sobre la capacidad antioxidante de los extractos de hexano, etilacetato y metano de las hojas de la *Psoralea glandulosa*, se observó que presentaron la capacidad de reducir el radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH), el peróxido de hidrogeno (H₂O₂) y el Hierro oxidado (Fe⁺²).¹⁵

Para el 2013, Madrid evaluó la capacidad antioxidante utilizando tres métodos: DPPH, Poder Reductor de Hierro III (FRAP) y Capacidad Antioxidante Total (TRAP), teniendo al como controles al Butilhidroxianisol (BHA) y al α -tocoferol. Cuyos hallazgos fueron que el 3-hidroxiбакучиол tiene la mayor capacidad antioxidante que el butilhidroxianisol y el α -tocoferol. Además, se observó que la capacidad antioxidante de sus componentes disminuye de la siguiente manera: 3-hidroxiбакучиол > aislado del exudado resinoso > бакучиол > кучиол > BHA > α -tocoferol.¹⁶

Un estudio realizado sobre el efecto que tiene el 3-hidroxiбакучиол sobre las células tumorales, se observó la inducción a la apoptosis por medio de la inhibición del transporte de electrones de la mitocondria, es decir induce a la disfunción mitocondrial en células tumorales, por medio de la inhibición de la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS).²⁰

Tradicionalmente, se usa para tratar problemas como diarrea, malestares digestivos, dolor de estómago, faltos de apetito, regulares la menstruación y diabetes mellitus. La infusión de culén se tiene que preparar con 30 gramos de hojas por cada medio litro de agua, hervir 30 minutos. Luego dejar reposar unos minutos y filtrar. Se puede beber 1 taza después de cada comida.²¹

Otra manera tradicional de tratar una afección es utilizar la *Psoralea glandulosa* (culén) de manera externa 20 o 30 gramos de las hojas de esta planta por cada litro de agua. Hervir unos minutos y dejar reposar. Cuando esta tibio se puede realizar lavados para tratar heridas y lastimaduras, así

como para reducir cicatrices. El jugo de las hojas del culén también puede ser usado para tratar heridas externas en diferentes partes del cuerpo. Previene la aparición de alguna infección y por ende la complicación en las heridas, por lo que se recomienda usarse una vez al día durante algunos días hasta resolver la lesión.²¹

Otro remedio casero es el que se prepara con las hojas secas de culén, las cuales se tienen que moler hasta convertir en polvo, luego se coloca en la zona del cuerpo donde está la herida y se tapa con una gasa. Se deja 24 horas y luego se limpia, se vuelve aplicar durante unos días, así ayuda a evitar que se infecten las heridas y acelera la curación.²¹

La *Psoralea glandulosa* es oriunda de los Andes Americanos y crece en Perú, Chile, Argentina, Uruguay y Bolivia. Su nombre común es muy variado dependiendo de la zona: Culén, Culé, Kulen, trapil-l-awen, gualgua, hierba San Agustín, Hualhua, Wallua, Kalisaya, Albahaquilla, Albaquilla de campo (Perú), Llallerikichchu, Wallikaya, Wallua, Villea (Bolivia), Cule, Culén, té de Chile (Chile). El culén crece principalmente en las quebradas y pendientes generalmente cerca de las riberas de los ríos.²¹

Su raíz es semileñosa y perenne, el tallo es erguido, semileñoso, de corteza estriada de color café oscuro, perenne y puede alcanzar una altura mayor de cinco metros. Sus hojas son aromáticas, pecioladas, opuestas, enteras, lanceoladas, caducas, además presentan puntos, depresiones y hoyos traslucidos en los que hay presencia de glándulas. Sus flores crecen en racimos de 10 a 15 cm de largo. Las flores son axiales, terminales, hermafroditas con quilla azulada en el ápice. EL fruto es simple, seco y en forma de vaina.²⁵

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

La administración del extracto hidroetanólico seco de las hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) tiene un efecto regenerador sobre tejido gástrico con úlceras inducidas por etanol en ratas.

2.2. OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto de la administración del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) sobre tejido gástrico con úlceras inducidas por etanol en ratas.

2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar el efecto de la administración del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) sobre la morfología del tejido gástrico con úlceras inducidas por etanol en ratas.

Determinar el efecto de la administración del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) sobre los indicadores bioquímicos del tejido gástrico con úlceras inducidas por etanol en ratas.

III. METODOLOGÍA

3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio experimental analítico transversal prospectivo (Argimon, 2013).²⁶

3.2. POBLACIÓN

Conformado por Ratas Hotlzman "*Ratus norvergicus*" adultos machos de dos meses de edad.

3.3. MUESTRA Y UNIDAD DE ANÁLISIS

Conformado 48 ratas machos de tres meses de edad (n=8), con un peso de 200 ± 65 gramos.

3.4. VARIABLES

Variable Independiente: Extracto hidroetanólico seco de las hojas de *Psoralea glandulosa*

Fracción química obtenida a partir de las hojas molidas, por contacto con un solvente (solución de etanol 70%), seguido de su eliminación por procedimientos físicos.²⁷

Variable dependiente: Efecto regenerador sobre tejido gástrico

Proceso de reactivación del desarrollo para restaurar tejidos faltantes. Puede darse a nivel celular, tisular, organológico y estructural.²⁸

3.5. MATERIALES

Biológico

- Cepa Holtzman de ratas *Rattus norvegicus* de la variedad albina.
- Hojas de *Psoralea glandulosa* L. “Culén”.

Equipos

- Homogenizador marca: Ultra–Turrax; modelo: IKA-T10BASIC
- Centrífuga marca: GREETMED; modelo: GTT119-300
- Espectrofotómetro marca: GREETMED; modelo: NV203
- Balanza analítica modelo: RADWG®; modelo: WTB 20021
- Baño María marca: AVALIER; modelo: VL-32
- Estufa marca: Unic`s®
- Pipeteador de volumen ajustable Kacil

Reactivos

- Etanol al 70%, Spectrum®
- Formol al 10%,
- Sacarosa,
- Suero fisiológico,
- Cloruro de Magnesio
- Eosina (Análisis histopatológico),
- Ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) Sigma®
- Ácido tricloroacético (Scharlaw).
- Ácido acético MERCK
- Ácido etilendiaminotetraacético EDTA (Titriplex®).
- Alcian blue 8GX (también llamado Ingrain azul 1 y CI 74240) MERCK
- Reactivo de Ellman (5,5'-ditiobis- (ácido 2-nitrobenzoico) o DTNB Sigma®

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables	Tipo	Dimensiones	Definición Operacional	Indicadores	Puntos de corte	Escala de medición
Extracto hidroetanólico seco de las hojas de <i>Psoralea glandulosa</i> (Culén)	Independiente		Extracto obtenido tras la maceración, de hojas pulverizadas, en etanol al 70%, por 7 días, con eliminación del solvente en una estufa	Ingesta del extracto hidroetanólico seco de las hojas de <i>Psoralea glandulosa</i>	DOSIS • 300mg/kg • 500mg/kg	Numérico Numérico
Efecto regenerador sobre tejido gástrico	Dependiente	Bioquímico	Modificaciones de las características bioquímicas, macro y microscópicas del tejido gástrico	<ul style="list-style-type: none"> Niveles de mucus gástrico (ug/mL/g de tejido) Niveles de Lipoperoxidación (nmol/g de tejido) Niveles de GSH total y reducido (mmol/mL/g de tejido) 	Valores comparados con el grupo control	Numérico Numérico Numérico
		Morfológico		<ul style="list-style-type: none"> Índice de Lesión Cambios histológicos 		Numérico Nominal

3.7. PLAN DE PROCEDIMIENTOS

Recolección de la muestra vegetal:

Las hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) fueron recolectadas en la región de Ayacucho, provincia de Huamanga en noviembre del 2016. Se seleccionaron las plantas frescas (teniendo en cuenta el color, olor y consistencia de sus hojas) en el Mercado 12 de abril del distrito de Huamanga, Ayacucho.

Las plantas se envolvieron en costales de yute y se colocaron al interior de una caja acondicionada en el interior con papel periódico y poliestireno expandido (Tecnopor) para evitar algún daño provocado por el transporte.

Obtención del extracto hidroetanólico seco de las hojas de *Psoralea glandulosa*:

Los procedimientos para la obtención del extracto se realizaron en los laboratorios del Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Las hojas fueron seleccionadas, secadas en estufa 40°C, molidas extruyendo a mano y maceradas en una solución hidroetanólico al 70% durante siete días. Concluido el tiempo de maceración se filtró en varias capas de gasa y luego se filtró con papel filtro.

Finalmente, se colocó en una bandeja de vidrio dentro de una estufa a 40°C para eliminar los solventes (agua y etanol), quedando un polvillo (extracto hidroetanólico seco) que se guardó en recipientes color caramelo, hasta el momento de su utilización.

Acondicionamiento de la unidad de análisis:

Los animales fueron adquiridos del Bioterio de la Universidad Nacional Agraria La Molina y sometidos a acondicionamiento en el Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional

Mayor de San Marcos, en condiciones de, temperatura 20°C, 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, recibiendo alimentación balanceada y agua *ad libitum*.

Ensayo experimental – Método de Inducción:

Se empleó la técnica de Robert A. y cols., 1979, para la ulceración inducida con etanol al 70% (10 mL/kg de peso corporal de la unidad de estudio).²⁹

Las unidades de estudio fueron distribuidas de manera aleatoria en 6 grupos (n=8), recibiendo los siguientes tratamientos, previo ayuno de 24 horas.

Grupo I: suero fisiológico 10 mL/kg de peso vía peroral por tres días.

Grupo II: etanol 70% (10 mL/kg de peso) vía peroral y una hora después fueron sacrificados.

Grupo III: etanol 70% (10 mL/kg de peso) vía peroral y una hora después recibieron suero fisiológico en dosis de 10 mL/kg de peso, vía peroral, durante tres días consecutivos.

Grupo IV: etanol 70% (10 mL/kg de peso) vía peroral y una hora después se le administró Sucralfato 500 mg/kg, vía peroral, por tres días consecutivos.

Grupo V: etanol 70% (10 mL/kg de peso) vía peroral y una hora después se le administró el extracto hidroetanólico de las hojas de *Psoralea glandulosa* en dosis de 300 mg/kg de peso corporal, durante tres días consecutivos.

Grupo VI: etanol 70% (10 mL/kg de peso) vía peroral y una hora después se le administró el extracto hidroetanólico de las hojas de *Psoralea glandulosa* en dosis de 500 mg/kg de peso corporal, durante tres días consecutivos.

Concluido el tratamiento, los animales se mantuvieron en ayuno de 24 horas, luego fueron anestesiados con Pentobarbital 1 mL/kg de peso, para ser sacrificados por dislocación cervical. Posteriormente se realizó la extracción del estómago, mediante laparotomía y se procedió al lavado en suero fisiológico.

Posteriormente, el estómago fue abierto por la curvatura mayor y extendido en una plancha porosa, fijado por alfileres, para la evaluación macroscópica y se seccionó dos porciones de la sección glandular para los estudios bioquímicos e histológicos y el resto de tejido fue conservado en solución de formol 10% y cloruro de sodio 0,9% para el análisis histológico.

3.7.1. Evaluación macroscópica

Para la evaluación macroscópica se empleó los indicadores de la escala del CYTED 2005 los cuales consideran: coloración de la mucosa gástrica, pérdida de moco, edema, presencia de petequias, pérdida de pliegues y longitud de daño en milímetros.³⁰ Por observación de un experto.

El daño de la mucosa gástrica (estudio macroscópico) se expresó en porcentaje de Inhibición de Lesión comparado con el grupo II.

$$\% \text{ Inhibición lesión} = \frac{(\text{ILG II} - \text{ILG Tto})}{(\text{ILG II})}$$

ILG II: inhibición de lesiones gástricas del grupo II.

ILG Tto: inhibición de lesiones gástricas del grupo de tratamiento.

3.7.2. Evaluación histológica

Se empleó la tinción hematoxilina-eosina para observar la citoarquitectura como: vasos sanguíneos, profundidad de la región mucosa comprometida, aspecto de la capa muscular, filtración de las células blancas (eosinófilos). Los tejidos conservados en formol 10% y NaCl 0,9% serán procesados

en el Instituto de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Marcos.

3.7.3. Determinación de moco gástrico

Se empleó el método modificado de Corne, 1974.

Fundamento: Para la remoción del moco de la parte muscular se utilizará $MgCl_2$ y el Mg^{+2} para desplazar al Alcian Blue 8GX adherido a la glicoproteína de la mucosa gástrica. El Alcian Blue 8GX en medio acuoso posee carga positiva, el cual va a interactuar con los grupos hidroxilos de los restos de azúcares de las glicoproteínas del moco gástrico.³¹

Protocolo:

La porción de tejido gástrico fue pesada en balanza analítica, luego se colocó el tejido en un frasco con tapa y se agregó 7 mL de solución de Alcian blue 0,2 %, se mezcló suavemente y se dejó en reposo por una hora.

Concluido el tiempo se eliminó el colorante y se lavó dos veces con 7 mL de sacarosa 0,25 mol/L (entre el primer y segundo lavado esperar 15 min). Se eliminó la sacarosa, sin perder el tejido coloreado, luego se agregó 5 mL de $MgCl_2$ 0,5 mol/L, se tapó y agitó vigorosamente.

En un tubo de ensayo se colocó 3 mL de contenido anterior y 1 mL de éter dietílico, se agitó y se centrifugó a 5 000 rpm por 5 min.

Luego se eliminó la fase líquida, dejando el moco compactado, seguidamente se agregó 5 mL de solución de ácido acético 0,1 mol/L en etanol 70%, se agitó constantemente por dos minutos. Seguidamente se centrifugó a 4000 rpm por 8 minutos, luego se llevó a leer el sobrenadante en espectrofotómetro a 598 nm y se expresó

los resultados en mg Alcian blue/mL/g de tejido, mediante la siguiente fórmula:

$$[Moco\ gástrico\ mg/mL/g] = \frac{(Fc * V\ Ext * (ABS(MP - BL)))}{Wc * Vc}$$

Fc: factor de calibración

V Ext: volumen de extracción.

ABS (MP-BL): absorbancia de la muestra del problema restado del blanco reactivo.

Wc: peso del moco gástrico

Vc: volumen de reacción (3 mL)

El incremento de moco se expresó en porcentaje de Incremento de Moco comparado con el grupo I, mediante la siguiente formula:

$$\% \text{ Incremento de moco} = \frac{(IMG\ Tto - IMG\ II)}{(IMG\ II)}$$

IMG Tto: índice de moco gástrico del grupo de tratamiento.

IMG II: índice de moco gástrico de moco del grupo control.

3.7.4. Determinación de glutatión (Perfil GSH)

Se empleó el Método de Sedlak y lindsay, 1968.

Fundamento: Para la determinación de los grupos sulfhidrilos del GSH reducido se utilizó el DTNB, los cuales reaccionan dando una coloración amarilla. Para eliminar los grupos sulfhidrilos presente en la glicoproteína del mucus se utilizó ácido tricloroacético y para evitar la activación de la metaloproteasas se empleó el EDTA, que es un quelante de cationes divalentes (Ca^{+2} , Zn^{+2} , Mg^{+2}), los cuales son activadores de las enzimas.³²

Protocolo para glutatión (GSH) reducido

Se utilizó 1 mL del homogenizado anteriormente preparado y se agregó 0,8 mL agua destilada y 0,4 mL de ácido

tricloroacético 50 %. Se agitó intermitentemente por 10 minutos y luego se centrifugó a 3 000 rpm por 15 minutos.

Del sobrenadante se cogió 0,5 mL y se adicionó 2 mL de Buffer Tris 0,4 mol/L a pH 8,9 y 0,025 mL y se incubó a una temperatura de 70°C por 10 minutos y luego se adicionó DTNB a 0,01 mol/L, se agitó para mezclar.

Las lecturas fueron realizadas a una longitud de onda de 412 nm en un espectrofotómetro y se procedió a registrar las absorbancias. Los resultados se expresaron en $\mu\text{mol/g}$ de tejido por la siguiente formula:

$$\left[\text{GSH reducido} \frac{\text{nmol}}{\text{g}} \right] = \frac{((Fc \times (ABS(MP - BL))) \times VH \times Vrxp \times VRf)}{(Wc \times Vsn)}$$

FC: Factor de calibración

ABS (MP-BL): absorbancia de la muestra del problema restado del blanco reactivo.

VH: volumen del Homogenizado (2 mL).

Vrxp: volumen de la reacción precipitante (2,2 mL).

VRf: volumen de la reacción final (2,525 mL).

Wc: peso del tejido gástrico.

Vsn: volumen del sobrenadante (0,5 mL).

El porcentaje de Incremento de GSH reducido fue determinado mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Incremento de GSH reducido} = \frac{(IMP - IGC)}{IGC} \times 100$$

IMP: índice de la media de la muestra problema

IGC: índice de la media del grupo control (Grupo II)

Protocolo para glutatión (GSH) total

Se utilizó un medio reducido conformado por ácido glioxílico y ácido ascórbico Para el ensayo se usó 1 mL del homogenizado anteriormente preparado y se agregó 0,8 mL agua destilada y 0,4 mL de ácido tricloroacético 50 %. Se

agitó intermitentemente por 10 minutos y luego se centrifugó a 3 000 rpm por 15 minutos.

Del sobrenadante se cogió 0,5 mL y se adicionó 2 mL de Buffer Tris 0,4 mol/L en medio reducido (7 mg ácido glioxílico en 14 mg de ácido ascórbico 10 mL) y se incubó a 70°C por 10 minutos luego se adicionó DTNB a 0,01 mol/L, se agitó para mezclar.

Las lecturas fueron realizadas a una longitud de onda de 412 nm en un espectrofotómetro y se procedió a registrar las absorbancias, se expresó los resultados como GSH total $\mu\text{mol/g}$ de tejido por la siguiente fórmula:

$$\left[\text{GSH total } \frac{\text{nmol}}{\text{g}} \right] = \frac{((Fc \times (ABS(MP - BL))) \times VH \times Vrxp \times VRf)}{(Wc \times Vsn)}$$

FC: Factor de calibración

ABS (MP-BL): absorbancia de la muestra del problema restado del blanco reactivo.

VH: volumen del Homogenizado (2 mL).

Vrxp: volumen de la reacción precipitante (2,2 mL).

VRf: volumen de la reacción final (2,525 mL).

Wc: peso del tejido gástrico.

Vsn: volumen del sobrenadante (0,5 mL).

El porcentaje de Incremento de GSH Total fue determinado mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Incremento de GSH total} = \frac{(IMP - IGC)}{IGC} \times 100$$

IMP: índice de la media de la muestra problema

IGC: índice de la media del grupo control (Grupo II)

3.7.5. Determinación de los niveles de Lipoperoxidación expresado en especies reactivas al Ácido 2-tiobarbitúrico (TBARs)

El método de Buege y Aust (1978) y modificado por Suárez (1995), por el cual la reacción de dos moles de ácido 2-tiobarbitúrico con una mol de malondialdehído, aldehído más significativo en dicha reacción que es producto de la lipoperoxidación de los ácidos grasos, principalmente de membranas, y que al reaccionar con el ácido tiobarbitúrico, forma un complejo coloreado (color rosado) con la absorción máxima a los 535 nm, la intensidad de esta coloración será proporcional al grado de oxidación de los ácidos grasos.³³

Protocolo:

Para esta técnica se colocó 0,4 mL de homogenizado y se agregó 0,8mL de ácido tricloroacético (TCA) al 20 % en un tubo con tapa, el cual fue sometido a ebullición por 10 minutos en baño María. Concluidos el tiempo se retiró y enfrió con agua. Posteriormente se le agregó 1,2 mL de ácido de ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) al 0,67% en HCl 0,25 N, y se llevó a baño María hirviendo por 20 minutos, se retiró y centrifugó a 4000 rpm por 15 minutos, la absorbancia del sobrenadante se midió en el espectrofotómetro a 535 nm. Para los cálculos se utilizó el coeficiente de extinción molar $1,56 \times 10^5 \text{ mmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ del complejo coloreado formado por el malondialdehído-tiobarbitúrico.

Los resultados se expresaron como nmol/mg de peso de tejido húmedo y porcentaje de inhibición, mediante la siguiente fórmula:

$$[TBARS \text{ nmol/mg}] = \frac{(ABS (MP - Bl) \times VR \times VH \times 10)}{(\epsilon \times l \times V \times Wc)}$$

VRx: volumen de la reacción 1,8 mL.

ϵ : coeficiente de extinción molar $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

V: volumen del homogenizado para reacción 0,3 mL.

l: longitud de la cubeta 1 cm.

VH: volumen del homogenizado 2,5 mL

Wc: peso del tejido para el homogenizado, aproximadamente 0,5 g.

El porcentaje de inhibición de TBARs fue determinado mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Inhibición de TBARs} = \frac{(ICG - IMP)}{ICG} \times 100$$

IGC: índice de la media del grupo control (Grupo II).

IMP: índice de la media de la muestra problema.

3.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los animales fueron tratados según las normas éticas de experimentación animal. Las tres Erres de W. Russell y R. Burch: alternativas de reemplazo, alternativas de reducción y alternativas de refinamiento³⁴. Considerando su calidad genética y microbiológica de acuerdo a su especie, variedad y raza, sexo, edad, peso, conducta y salud³⁵, los animales de experimentación fueron alojados en el Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

IV. RESULTADOS

Los datos obtenidos de los diferentes ensayos fueron compilados en una base de datos en el software Microsoft Excel 2016, y luego procesados con el Software SPSS versión 24.0. Se realizó la prueba de Normalidad para conocer la distribución de los ensayos y posteriormente se realizaron las pruebas de ANOVA para los ensayos que presentaron distribución normal y la prueba de Kruskal-Wallis por la vía de la corrección de Bonferroni para los ensayos que no presentaron distribución normal.

4.1. NIVELES DE MOCO GÁSTRICO

La administración de etanol al 70% presentó un menor nivel de moco gástrico comparado con el grupo I ($p < 0,01$)

Por otro lado, el tratamiento de Sucralfato (grupo IV) tuvo una mayor producción de moco gástrico (47,89%) comparado con el grupo II ($p < 0,05$). Mientras que, los tratamientos con dosis del extracto de hojas de *Psoralea glandulosa* (grupo V y grupo VI) mostraron una producción de moco del 23,69% y 21,38% respectivamente.

Tabla 1. Niveles de Moco gástrico según grupo de estudio

GRUPO	μg de Alcian Blue/mL/g de tejido gástrico	% incremento
GRUPO I	550,30 \pm 225,03 ^{a,b}	-
GRUPO II	292,77 \pm 67,90	-
GRUPO III	268,64 \pm 54,53	-8,24
GRUPO IV	432,98 \pm 113,14 ^{b,c}	47,89
GRUPO V	362,13 \pm 95,45	23,69
GRUPO VI	355,36 \pm 104,74	21,38

Mediana \pm DE (n=8)

(a) $p < 0,01$ comparado con el grupo II

(b) $p < 0,01$ comparado con el grupo III

(c) $p < 0,05$ comparado con el grupo III

4.2. NIVELES DE LIPOPEROXIDACIÓN

En la tabla 2, se observó que la administración de etanol al 70% (grupo II) indujo a una menor lipoperoxidación (especies reactivas al Ácido Tiobarbitúrico) comparado con el grupo I. Por otro lado, la dosis de 300 mg/kg de extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (grupo V) tuvo una mayor inhibición de TBARS comparada con el grupo I de manera significativa ($p=0,006$). La dosis de 500 mg/kg de extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (grupo VI) tuvo una mayor inhibición de TBARS comparada con el grupo I de manera significativa ($p=0,02$). La evolución natural de tres días (grupo III) tuvo una mayor producción de TBARS comparado con el grupo II. De igual manera, la dosis del 300 mg/kg del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (grupo V) tuvo una mayor inhibición comparada con la evolución natural de tres días (grupo III) de manera significativa ($p=0,025$).

En cambio, el tratamiento con la dosis de 300 mg/kg extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (grupo V) produjo una mayor inhibición de TBARS comparado con el grupo II (32,81%). El tratamiento con la dosis de 500 mg/kg extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (grupo VI) produjo una inhibición en la producción de TBARS mayor comparado con el grupo II (27,78%). Y el tratamiento con sucralfato (grupo IV) tuvo la menor inhibición de TBARS comparada con el grupo II. Mientras que la evolución natural de tres días no inhibió la formación de TBARS comparada con el grupo II.

Tabla 2. Niveles de Lipoperoxidación según grupo de estudio

GRUPO	nmol de TBARS	% de inhibición
GRUPO I	20,44 ± 4,15	-
GRUPO II	18,50 ± 6,34	-
GRUPO III	19,34 ± 2,91	-4,54
GRUPO IV	15,76 ± 3,77	14,81
GRUPO V	12,43 ± 3,11 ^{a,b}	32,81
GRUPO VI	13,36 ± 4,23 ^a	27,78

Media ± DE (n=8)

(a) p<0,05 comparado con el grupo I

(b) p<0,05 comparado con el grupo III

4.3. PERFIL DE GSH

En la tabla 3, la administración de etanol al 70% (grupo II) presentó una menor producción de GSH total y GSH reducido y la relación de GSH/GSSG fue menor comparada con el grupo I.

Se observó también que, el mayor incremento de GSH reducido fue la dosis de 500 mg/kg de extracto de *Psoralea glandulosa* y el menor incremento en la dosis de 300 mg/kg de extracto. En los niveles de GSH total, la dosis de 500 mg/kg de extracto de Pg produjo un incremento mayor al grupo II. La evolución natural de tres días tuvo menor nivel de GSH total comparado con el grupo II y la dosis de 300 mg/kg del extracto no tuvo incremento de GSH total.

La mayor relación de GSH/GSSG se observó en la dosis de 300 mg/kg y en la dosis de 500 mg/kg del extracto de *Psoralea glandulosa*

Tabla 3. Niveles de GSH reducido y GSH total y GSH reducido/oxidado según grupo de estudio

GRUPOS	mg de GSH reducido	% de incremento	mg GSH Total	% de incremento	GSH/GSSG
GRUPO I	16,29 ± 3,28	-	26,69 ± 7,39	-	1,76 ± 0,58
GRUPO II	13,24 ± 3,03	-	23,31 ± 4,86	-	1,31 ± 0,11
GRUPO III	15,19 ± 2,68	14,73	23,89 ± 4,27	2,49	1,76 ± 0,13 ^a
GRUPO IV	15,91 ± 2,35	20,17	27,18 ± 5,27	16,60	1,47 ± 0,24
GRUPO V	14,07 ± 16,89	6,27	21,06 ± 3,80	-9,65	2,24 ± 0,74 ^{a,b}
GRUPO VI	16,89 ± 1,50	27,57	26,08 ± 4,75	11,88	2,44 ± 1,55 ^a

Media ± DE (n=8) en el ensayo GSH Total y GSH Reducido

Mediana ± DE (n=8) en la relación GSH Reducido/Oxidado

(a) p<0,05 comparado con el grupo II

(b) p<0,05 comparado con el grupo IV

4.4. ÍNDICE DE LESIÓN

Tabla 4. Índice de daño gástrico según grupo de estudio

GRUPOS	ÍNDICE DE DAÑO	% DE INHIBICIÓN DE DAÑO
GRUPO I	0,75 ± 0,71	-
GRUPO II	71,00 ± 30,07 ^a	-
GRUPO III	40,25 ± 12,91 ^{a,c}	43,31
GRUPO IV	40,00 ± 14,05 ^{a,c}	43,66
GRUPO V	28,88 ± 8,79 ^{a,b}	59,32
GRUPO VI	20,88 ± 9,28 ^{a,b}	70,59

Mediana ± DE (n=8)

(a) p<0,01 comparado con el grupo I

(b) p<0,01 comparado con el grupo II

(c) p<0,05 comparado con el grupo VI

En la descripción macroscópica, en el grupo I se observó pliegues conservados, color de la mucosa rosada, sin pérdida de moco, 1 a 3 petequias en cuatro muestras y una longitud de lesiones 1-2 mm en dos muestras.

La administración de etanol al 70% en el grupo II, causó la formación de úlceras en la mucosa, abundantes petequias, pérdida de pliegues, desprendimiento de moco y mucosa hiperémica.

En el grupo III se observó que los pliegues están conservados, presencia de edema leve, color de la mucosa hiperémica en más de la mitad de la muestra, pérdida de moco leve, y petequias en todas las muestras. La longitud de las lesiones necrohemorrágica fue menor al grupo II.

En el grupo IV, se observó la presencia de pliegues conservados, edemas leves en su mayoría, color de la mucosa rosada, sin pérdida de moco, presencia de petequias y longitud de lesiones necrohemorrágicas menor al grupo II.

En el grupo V, se observó que los pliegues se encuentran conservados, mucosa rosada en la mayoría de las muestras, pérdida de moco leve en cuatro muestras, presencia de petequias y longitud de lesiones necrohemorrágicas menor al grupo II.

En el grupo VI, se observó que los pliegues se encuentran conservados, mucosa rosada en cinco muestras, leve pérdida de moco en cinco muestras, presencia de petequias y una longitud de lesiones necrohemorrágicas menor que el grupo II.



Figura 1. Grupo I (Mucosa normal) Sin desprendimiento de moco, coloración normal



Figura 2. Grupo II (Daño con Etanol) lesiones mayores de 5 mm, desprendimiento de moco, más de 8 petequias, coloración hiperhémica



Figura 3. Grupo III (Etanol + Suero fisiológico por 3 días) Mucosa con desprendimiento de moco, presencia de petequias, pliegues conservados y coloración hiperémica



Figura 4. Grupo IV (Etanol + Sucralfato por 3 días) Mucosa con desprendimiento de moco, pliegues conservados, presencia de petequias y coloración de mucosa hiperémica



Figura 5. Grupo V (Etanol + Extracto dosis baja por 3 días) Mucosa sin desprendimiento de moco, pliegues conservados y coloración rosada



Figura 6. Grupo VI (Etanol + Extrato dosis alta por 3 días) Mucosa sin desprendimiento de moco, pliegues conservados y coloración rosada

4.5. EVALUACIÓN HISTOLÓGICA

En el grupo I se evidenció presencia linfocitos (+) a nivel de la submucosa (1/5), escaso moco (4/5), edema (1/5) y congestión leve (2/5) y moderada (2/5). En general se observó una estructura conservada.

En el grupo II se evidenció presencia de linfocitos intraepiteliales (3/5), presencia de hemorragia (1/5), microhemorragias (2/5), hemorragia severa (1/5) y hemorragia multifocal (1/5). Abundantes polimorfonucleares (4/5). Presencia de detritus celular (3/5), úlcera intraepitelial (1/5), erosión en todas las muestras. Edema (2/5), edema intersticial (2/5) y edema severo (1/5). Ausencia de moco en todas las muestras y congestión severa a nivel de la submucosa (2/5), congestión moderada (1/5) y congestión intraepitelial (1/5).

En el grupo III se evidenció presencia de linfocitos (+) (4/5) y linfocitos (+++) (1/5), regeneración de células mucosas (3/5) y proliferación apical (2/5). Escasos polimorfonucleares (3/5). También se observó edema leve (2/5), escaso moco (2/5) y congestión leve (2/5).

En el grupo IV se evidenció presencia de escasa mitosis (2/5), presencia de linfocitos (+++) (2/5) y linfocitos (+) (3/5), y eritrocitos apicales (1/5). Presencia de polimorfonucleares (2/5) Se observó también, regeneración de células mucosas (1/5), de células de las foveolas (1/5) y de tejido conectivo (1/5), a la vez presencia de hiperplasia de células de mucosa superficial (1/5), presencia de moco (1/5) y escaso moco (1/5), además de congestión leve (2/5) y moderada (2/5) y úlcera intraepitelial (1/5).

En el grupo V se evidenció escasa mitosis (1/5), presencia de linfocitos (+++) (1/5) y linfocitos (+) (3/5), presencia de eritrocitos (1/5) y eritrocitos apicales (1/5). Se evidenció también, regeneración de células mucosas (1/5) e hiperplasia de células de la foveola (1/5), además de presencia de moco (2/5). Escasos

polimorfonucleares (2/5). Se siguió observando la presencia de úlcera intraepitelial (1/5) y congestión leve (3/5) y moderada (1/5).

En el grupo VI se evidenció escasa mitosis (2/5), linfocitos (+) (4/5) y linfocitos (+++) (1/5) y presencia de eritrocitos (1/5). Escasos polimorfonucleares (1/5). Se observó también, regeneración de células mucosas (1/5), hiperplasia de células de la foveola (1/5) y proliferación apical (1/5), además se presencia moco (2/5) y escaso moco (2/5). Se sigue presenciando congestión leve (3/5) y congestión moderada (1/5), úlcera multifocal (1/5), necrosis (1/5), erosión (1/5) y edema leve (3/5).

V. DISCUSIÓN

Conceptos como “alimentos funcionales”, fueron desarrollados a partir de otros como los Food with Specific Health Uses o “FOSHU” que empezaron a tener un gran interés debido a la mayor expectativa de vida de la población. Esto va a proporcionar una mejor calidad de vida, respetando sus códigos sociales. En Japón, este nuevo concepto se desarrolló específicamente para mejorar la salud y prevenir la aparición de enfermedades propias de la población de mayor edad. Los FOSHU, se caracterizan por tener efectos beneficiosos para la salud del consumidor como resultados de sus ingredientes (prebióticos, probióticos, antioxidantes, ácidos grasos esenciales, fitoesteroles, fitoestrógenos, entre otros), o por remoción de componentes del alimento que puedan provocar un efecto negativo sobre la salud como son los componentes alérgenos, irritantes, hipercalóricos, entre otros.³⁶

En Latinoamérica, los FOSHU o alimentos funcionales aún son un mercado incipiente, con una capacidad de crecimiento prometedora. El desarrollo de nuevos productos con características de alimento funcional y/o nutracéutico, provocaran la actualización de nuevos reglamentos y exigencias en relación a los mercados internacionales, nacionales y regionales.³⁶

En el Perú, las comunidades andinas utilizan las plantas para diferentes actividades tales como alimentación, salud, vivienda, entre otras, transmitiendo los conocimientos obtenidos, de generación en generación. Las plantas y las comunidades, actualmente son un importante campo de investigación para relacionar el uso de las plantas con los tratamientos medicinales en cuanto a dolencias y patologías que afectan al hombre. Entre las principales categorías de uso medicinal de las plantas silvestres se encuentran las relacionadas a los efectos en el sistema digestivo tales como los cólicos, flatulentos, eméticos, indigestión, purgante, úlceras

gástricas o intestinales, diarreas, laxantes, desórdenes hepáticos, vesiculares y hepatitis.³⁷

La administración de etanol 70% (grupo II) provocó un bajo nivel de moco gástrico (Tabla 1), niveles bajos de lipoperoxidación (Tabla 2), bajos perfil de GSH y un bajo índice GSH/GSSG (Tabla 3), también se observó un elevado índice de daño a nivel macroscópico (Tabla 4) y a nivel histológico se observó presencia de linfocitos, hemorragias, detritus, úlceras, erosiones, edema, ausencia de moco y congestión.

La agresión química del etanol provoca daño la mucosa gástrica, iniciándose el desarrollo de úlceras debido al estrés oxidativo por la presencia de especies reactivas al oxígeno e hipersecreción de HCl mediante la acción de la bomba $H^+/K^+-ATPasa$.¹⁸ Además, se sugiere que el alcohol provoca una hiperproducción de factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$) aumentando la apoptosis y/o necrosis con incremento de la lipoperoxidación inducida por radicales libres.¹⁹

En primera instancia se observó una disminución de ATP, daño mitocondrial, flujo de entrada y pérdida de la homeostasis del calcio, acumulación de radicales libres, reducción de antioxidantes bloqueadores y enzimas inactivadoras de ROS. Estos últimos efectos provocarían la peroxidación lipídica en membranas, modificación oxidativa de proteínas y lesiones del ADN.³⁸

Un bajo nivel de moco, evidenciado histológicamente en el presente trabajo puede estar relacionado a la muerte de numerosas células y formación de tejido necrótico inflamado característico de la úlcera. Ésta última se define como un defecto o excavación local de la superficie de un órgano producida por esfacelación o desprendimiento de tejido. La necrosis del tejido y la posterior inflamación presente en la superficie o cerca de ella caracterizan la ulceración.³⁸

El etanol al inducir la producción de $TNF-\alpha$, activa a los receptores TNF ($TNFR$), los cuales a la vez activarán el ligando Fas (FasL) que se une al receptor Fas (CD95), dando inicio a la cascada de activación del sistema de caspasas.^{38,39}

El nivel alto de lipoperoxidación observado en el grupo I, respecto al grupo II, se puede explicar por la presencia de linfocitos.³⁸ Que cuando un anfitrión le hace frente a un agente lesivo, los fagocitos y células centinelas liberan una serie de citocinas, mensajeros lipídicos y otros mediadores inflamatorios. Éstos últimos, actúan sobre los vasos sanguíneos circundantes a la lesión induciendo vasodilatación que producirá un flujo sanguíneo aumentado, seguido del aumento de la permeabilidad de la microvasculatura con liberación de proteínas al medio extravascular que llevará a pérdida de líquido y un mayor diámetro de los vasos que conducirán un flujo sanguíneo más lento.^{38,40}

Mientras se desarrolla la estasis, los leucocitos se acumulan en el endotelio vascular, migrando al tejido intersticial lesionado gracias a las quimiocinas que median este proceso. La capacidad defensiva de los linfocitos, va a generar lesión en el tejido y prolonga el proceso inflamatorio.³⁸

El sistema antioxidante GSH es responsable de mantener el equilibrio redox en condiciones fisiológicas. Bajo estas condiciones, la relación GSH/GSSG es mayor de 100, mientras que, en una situación de estrés oxidativo, la relación se verá disminuida por acumulación de GSSG, provocando cambios en el balance redox y alteraciones en la proliferación celular, diferenciación y muerte celular.⁴¹ La menor lipoperoxidación observada en este grupo, podría deberse a costa de los niveles de GSH, el cual se ve reflejado en la menor relación GSH/GSSG.

La muerte celular se debe a la baja recepción de señales de supervivencia, como factores de crecimiento, hormonas y GSH, que al verse reducida provoca pérdida del potencial de membrana mitocondrial, insuficiencia en la fosforilación oxidativa y agotamiento progresivo del ATP conduciendo a daño mitocondrial y la posterior activación de las vías apoptóticas.^{38,39} Estos resultados guardan relación a lo observado histológicamente en el grupo II.

Lo encontrado en el grupo II también fue reportado por Sandoval 2006, donde tras la administración etanol observó niveles elevados de daño y lipoperoxidación.⁴² Srikanta y cols. 2007, tras la administración de etanol

100% observó un índice de ulceración elevado, bajo nivel de moco gástrico, elevado nivel de TBARS, bajo nivel de GSH y a nivel histológico reporta daño en el epitelio mucoso, destrucción glandular, exudado inflamatorio abundante, proliferación de fibroblastos, infiltración de leucocitos y detritus celular.¹⁸ Ávalos 1998, tras administrar etanol 75%, obtuvo un elevado índice de daño y un bajo nivel de mucus gástrico.⁴³ Araujo 2016 encontró una baja producción de moco gástrico, elevado índice de lesión y congestión, necrosis, erosiones y presencia de macrófagos.⁴⁴ Huamán 2011, observó un índice de ulceración elevado.¹¹ además de formación de úlceras, abundantes petequias, pérdida de pliegues y desprendimiento de moco, y mucosa hiperémica.¹¹⁴⁴ Ponce 2016, en sus resultados observó que la administración de etanol 70% producía a la hora un elevado porcentaje de lesión promedio.⁴⁵

Luego de tres días de la administración de etanol (grupo III), se presentaron hallazgos a nivel histológico, tales como regeneración de células de la mucosa y proliferación de células apicales, además de presencia de linfocitos, edema, escaso moco y congestión leve. Mientras que a nivel bioquímico se observó un menor nivel de moco gástrico (Tabla 1), mayor nivel de lipoperoxidación (Tabla 2) y del perfil GSH (Tabla 3). El menor índice de daño a nivel macroscópico fue menor al grupo II (Tabla 4).

La regeneración de células de la mucosa y proliferación de células apicales observado histológicamente en el presente estudio describe la regeneración producida por proliferación de células sobrevivientes a una lesión y que mantienen la capacidad proliferativa, promovido por factores de crecimiento dependientes de la integridad de la matriz extracelular y desarrollo de células maduras a partir de las células madre encargadas de reemplazar a todas las células especializadas que recubren las glándulas fúndicas, las foveolas y la superficie luminal.^{38, 46}

Los tejidos lábiles como el digestivo, se destruyen y reponen constantemente, una vez que la inflamación aguda ha remitido, inicia la reparación de los tejidos, donde proliferan a partir de los residuos de tejido lesionado, células endoteliales vasculares y fibroblastos.

Característicamente los factores de crecimiento estimulan la proliferación de células endoteliales y fibroblastos, promoviendo la síntesis de colágeno. Los macrófagos que son activados por la vía alternativa (M2) promueven dichos eventos de reparación. Estos pasos de regeneración se inician a las 24 horas de finalizado el estímulo lesivo por medio de la migración y proliferación de fibroblastos y células endoteliales.³⁸ Eventos que podrían explicar lo encontrado en el grupo III.

El mayor nivel de lipoperoxidación podría deberse a diferentes factores, tales como la capacidad defensiva de los linfocitos encontrados en dos muestras, cuando éstos se activan intensamente, generando lesión tisular y prolongación de la inflamación.³⁸ Mientras que los bajos niveles de moco pueden deberse a que la capa epitelial y las células productoras de moco aún están en proceso de regeneración y proliferación.³⁸

La relación GSH/GSSG expresa la eficiencia del sistema de recuperación del GSH, debido a la presencia de bajas cantidades de este último, que inicia un mecanismo de síntesis de novo de GSH a partir de precursores y no a partir de GSSG^{38,41}. Esto explicaría el cese de las señales de muerte que conducen a la apoptosis debido a la reducción de niveles oxidantes en el interior de las células supervivientes y la protección del ADN contra la oxidación^{39,41}.

Ponce 2016, demostró que la injuria prolongada por etanol 70 % produce lesión luego de una hora de ser administrado observándose nivel de daño elevado con 29,5%, a las 24 horas con 16,37%, 48 horas con 23,57% y 72 horas con una reducción dramática a 7,19%.⁴⁵ Coronel 2016, observó un menor índice de lesión gástrica luego de tres días posteriores a la administración de etanol, mientras que la producción de moco fue mayor, además, microscópicamente describió la presencia de macrófagos, linfocitos, fibroblastos, y úlceras.⁴⁴ Muchos de los aspectos mencionados son similares al grupo III de nuestro estudio.

La administración de Sucralfato por tres días mostro la presencia de mitosis, regeneración de células de la mucosa, de las foveolas y de tejido conectivo, hiperplasia de células de la mucosa superficial y presencia de moco gástrico. Además, la presencia de linfocitos, eritrocitos apicales,

congestión y úlcera. Bioquímicamente se observó, mayor nivel de moco gástrico (tabla 1), menor nivel de lipoperoxidación (tabla 2), elevado perfil de GSH (tabla3), además de un índice de lesión bajo (tabla 4).

La división celular o ciclo celular son una serie procesos de crecimiento presíntesis, síntesis de ADN, crecimiento premitótico y mitosis para dar lugar a la proliferación celular, desarrollo, mantenimiento de homeostasis tisular y reemplazo de células muertas o dañadas.³⁸ Uno de los mecanismos por los cuales actúa el sucralfato es la unión al factor de crecimiento epidérmico (EGF) y transporte de éste al área ulcerada, esto promueve el incremento del flujo sanguíneo en la mucosa y protección de la integridad de la microcirculación, encargada de proveer oxígeno, nutrientes, bicarbonato y precursores de la síntesis de prostaglandinas. Además promueve el mantenimiento de la integridad de la mucosa dependiente de la zona proliferativa, donde las nuevas células formadas migran antes de reparar la superficie epitelial estimulado por la protección microvascular promoviendo una zona proliferativa intacta para un rápido reemplazo de la superficie epitelial dañada y limitar una profunda injuria provocada por agentes como el alcohol, ácidos, álcalis y pepsina^{47,48}.

Los mecanismos de citoprotección ejercidos por el sucralfato son la estimulación de la secreción de prostaglandinas (PGE₂), que a la vez estimula la secreción de bicarbonato^{47,48}, moco, guarda relación a lo encontrado en el grupo IV de nuestro estudio. En estas células la estimulación de la proliferación celular se da por la participación de los factores de crecimiento que se unen a los receptores de supervivencia activando la transmisión de señales, posteriormente iniciando un aumento compensatorio^{38,39}, lo que se puede observar debido al aumento compensatorio demostrado por la presencia de hiperplasia en las muestras a nivel histológico en el presente trabajo.

La presencia de eritrocitos en algunos cortes histológicos del grupo IV, evidencia la rápida activación de la vía de coagulación inducida por la lesión que provoca la presencia de coágulos sanguíneos, eritrocitos atrapados, fibrina, nectina y proteínas del complemento. Estos coágulos sirven como soporte para las células migrantes atraídas por factores de

crecimiento, citocinas y quimiocinas liberadas en la zona. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) induce al aumento de la permeabilidad vascular provocando congestión, y edema³⁸.

Otro mecanismo propuesto al sucralfato, en la protección y reparación del tejido gástrico es la interacción con los grupos Sulfhidrilos del tejido y las proteínas como el GSH^{47,48}. La menor relación GSH/GSSG podría explicarse por la acción antioxidante, el cual es utilizado para reducir los radicales libres, tal como se observa en los resultados de lipoperoxidación de este grupo, sin embargo a nivel histológico se observó una mayor regeneración de tejido, el cual requiere de factores de supervivencia relacionados con los niveles de GSH^{39,41}, esto puede estar respaldado por el nivel de GSH Total observado

El sucralfato, además, induce la formación de una barrera física, cubriendo las áreas ulceradas y previene que los factores agresivos produzcan más daño, permitiendo la migración y reparación de las células regeneradoras, a nivel de la superficie epitelial luego de la injuria con etanol. Otros mecanismos descritos son la adsorción de pepsina y ácidos biliares, y la estimulación de un microclima gástrico alcalino^{47,48}, esto último, explicaría el reducido índice de daño en el tejido gástrico observado en el grupo IV del presente estudio (tabla 4).

Parvan M. 2018, observó que la administración de sucralfato a dosis de 250 mg/kg produjo una severidad ulcerosa mediana menor, además de un área ulcerosa menor.⁴⁹ Yuniarto A. 2017, al administrar sucralfato a dosis 90 mg/kg produjo menor número de úlcera y una regeneración de úlceras de 38.05%^{50,51}. Mientras que Sandoval M. 2015, observó que la administración de sucralfato a dosis de 30 mg/kg produjo un efecto antioxidante contra lipoperoxidación de la mucosa gástrica y una protección del 92,7% sobre un área de 10,03 cm².⁵²

La administración del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* a diferentes dosis, produjo un mayor nivel de moco gástrico (tabla 1), mayor inhibición de lipoperoxidación (tabla 2), mayor perfil de GSH, un elevado índice GSH/GSSG (tabla 3) y una mayor inhibición del daño en la superficie mucosa (tabla 4). Histológicamente se observó

presencia de mitosis, linfocitos, eritrocitos, regeneración del epitelio, presencia de moco.

Entre los componentes de la *Psoralea glandulosa* podemos encontrar flavonoides, fenoles⁵³⁻⁵⁷, furanocumarinas como la angelicina y el psoraleno, y meroterpenos como el bakuchiol, estos componentes presentaron una alta capacidad antioxidante y/o antiradicalaria.^{42,53-60} El bakuchiol ha demostrado tener funciones como la inhibición de síntesis de prostaglandinas en procesos inflamatorios y de envejecimiento de la piel, y también participa como agente de control de las funciones leucocitarias como la producción de eicosanoides, migración y degranulación en el sitio inflamatorio, y una fuerte inhibición en el DNA polimerasa⁵⁸.

La presencia de congestión y edema a nivel histológico, aumentaría la estasis y a acumulación de líquido extracelular presentando una coloración rojiza de la mucosa, promoviendo la presencia de linfocitos.³⁸

La presencia de éstos últimos puede guardar relación con la lipoperoxidación, sin embargo se observó un menor nivel en este indicador, lo cual puede estar relacionado a los componentes antioxidantes presentes en el extracto utilizado en el presente trabajo.

La presencia de eritrocitos atrapados en la submucosa y/o región apical, puede tener relación con una regeneración por medio de la formación de coágulos que participan como soporte para las células regenerativas.³⁸

Así, la regeneración se evidencia por mitosis, regeneración de células mucosas, proliferación de células apicales e hiperplasia en la zona de la foveolas donde se encuentran células encargadas de la regeneración de tejido,¹³ también se observan niveles de moco gástrico elevados y un bajo índice de lesión que refleja lo descrito anteriormente.

Los elementos subepiteliales como la microvasculatura tienen efecto protector ya que mantiene el flujo sanguíneo a las células epiteliales, transporta nutrientes y productos de desecho, además de ser una fuente importante de prostaglandinas. La PGE₂, considerada como hormona de acción local con una vida media corta, ejerce como elemento clave en la defensa de la mucosa gástrica, funcionando como ligando de subtipos

específicos de receptores de prostaglandinas (REP) provocando aumento del flujo sanguíneo, disminución de la motilidad gástrica y aumento de la secreción de bicarbonato (EP1), disminución del AMPc e inhibición de la secreción de ácidos gástrico (EP3) y estimulación de la secreción de moco (EP4)^{40,61}.

Kassahun A. 2017, identificó en el extracto etanólico de *Psoralea Corylifolia* constituyentes como el bakuchiol, isobavachalcona, isopsoraleno y psoraleno, que estarían involucrados en la vasodilatación por la vía de inhibición de los canales TRPC3 y también en la síntesis de prostaglandinas⁶². Haraguchi H. 2000, observó que el bakuchiol presentó efecto protector sobre las funciones mitocondriales frente a diferentes sistemas de inducción a lipoperoxidación tales como el sistema Fe(III)-ADP/NADPH el cual afecta la NADH citocromo c reductasa y succinato citocromo c reductasa, la autoxidación del dihidroxifumarato y la desencadenada por el ascorbato, además de proteger el sistema de transporte de electrones mitocondrial, contra el estrés oxidativo. En el caso del bakuchiol, componente mayoritario en los extractos de esta familia de plantas, el grupo hidroxifenólico podría contribuir a la captura de radicales lipoperoxidantes⁶³.

Los flavonoides participan, a nivel molecular por medio de diversos mecanismos como la captura de radicales libres, previniendo la depleción del perfil GSH⁶⁴, modulando la expresión de genes específicos involucrados en la señalización celular del sistema redox actuando⁶⁰, por ejemplo, indirectamente en la activación del Nrf2 que estimula la producción de enzimas antioxidantes como GPx, Glutathion S-transferasa, NADPH quinona oxidorreductasa-1⁶⁵. Además de inhibir enzimas prooxidantes como NADPH oxidasa y la xantina oxidasa⁶⁶. Así, promover el ambiente intracelular reducido y promover las señales de supervivencia y suprimiendo los factores estimuladores de las señales de muerte^{38,39}, participando en la inhibición de las vías de activación de Nf-kB implicada en las señales de muerte encargada de la apoptosis^{64,67-69}.

El bakuchiol es uno de los componentes presente en la *Psoralea glandulosa* ha demostrado tener una actividad protectora frente a la

oxidación de lípidos y proteínas⁷⁰ e inhibir la actividad de mieloperoxidación, síntesis de tromboxanos (TXB₂), prostaglandinas (PGE₂), Ciclooxigenasa (COX₂), Leucotrienos (LTB₄) y la fosfolipasa (PLA₂) implicadas en los procesos inflamatorios agudos de la piel⁷¹. Mientras que a nivel del tejido muscular liso participaría en la vasodilatación y síntesis de prostaglandinas⁶². Del mismo modo, este compuesto tiene un efecto inhibitorio sobre la expresión del gen iNOs al inhibir a Nf-kB en macrófagos activados por el proceso inflamatorio⁷². Este mecanismo provocaría la inhibición de los macrófagos activados por la vía clásica y su consiguiente activación por la vía alternativa³⁸ ejerciendo control sobre las funciones leucocitarias como la migración y degranulación⁷¹. Anurag 2016 encontró el bakuchiol presente en el extracto de hojas de *Ficus benghalensis* demostrando tener efecto protector de la mucosa gástrica expresado en el índice de ulceración, lipoperoxidación, SOD, CAT, resultados semejantes a los encontrados en el presente estudio⁷³.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- La administración del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) produjo regeneración a nivel morfológico, tanto macroscópico como microscópico (Histológico).
- La administración del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) produjo incremento del perfil GSH, moco gástrico y una menor lipoperoxidación.
- El Extracto hidroetanólico seco de las hojas de *Psoralea glandulosa* (culén) presenta efecto regenerador en la mucosa gástrica con úlceras inducidas por etanol en ratas.

6.2. RECOMENDACIONES

- Evaluar el efecto antisecretor del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa*.
- Evaluar el efecto regenerador del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* a dosis diferentes o mayores.
- Identificar los metabolitos secundarios presente en el extracto hidroetanólico seco de las hojas de *Psoralea glandulosa*
- Determinar la actividad de las enzimas: Superóxido dismutasa (SOD) y catalasa.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdivia Roldán, M. Gastritis y gastropatías. Revista de Gastroenterología del Perú. 2011; 31(1): 38-48. [Consultado 13 de setiembre 2016]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-512920110001000008&script=sci_arttext
2. Lau J, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden C, Metz D, et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. Digestion. 2011; 84(2): 102-13. doi: 10.1159/000323958.
3. OGEI-MINSA HIS, Análisis de situación de salud en el Perú. 2012. [Consultado 13 de setiembre 2015]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/intsan/asis2012.pdf>
4. Salud, S. I. d. Estudio Epidemiológico de Distribución y Frecuencia de atenciones de emergencia a Nivel Nacional 2010-2013. Seguro Integral de Salud. 2013.
5. Estrada, R. R., Sosa, E. N., Montalvo, L. A., & Carrillo, A. M. V. *Helicobacter pylori* como agente causal de afecciones gastrointestinales helicobacter pylori as a causal agent of gastrointestinal affections, 2014.Travieso, J. C. F. Incidencia actual de la gastritis: una breve revisión. Revista CENIC Ciencias Biológicas. 2014; 45(1): 10-17.
6. Amado Rodríguez A. Hemorragia digestiva por ulcera péptica gastroduodenal [citado 12 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos77/hemorragia-digestiva-ulcera-peptica-gastroduodenal/hemorragia-digestiva-ulcera-peptica-gastroduodenal2.shtml>
7. Figueredo, J. L. G. Infección por *Helicobacter pylori* y enfermedad ulcerosa péptica.

8. Yakirevich, E., Resnick, M. B. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2013; 42(2): 261-284.
9. Correa, C. S., Razco, L. C., Sánchez, C. G., Aquino, O. C., & Rodríguez, A. M. Efecto de *tessaria integrifolia* r. et p. sobre úlceras gástricas inducidas en *rattus rattus* var. *albinus*. *Pharmaciencia*. 2014; 2(1), 19-23. Disponible en: <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/farmabioq/article/view/653>
10. Biruete Guzmán, A., Juárez Hernández, E., Sieiro Ortega, E., Romero Viruegas, R., & Silencio Barrita, J. L. Los nutraceuticos. Lo que es conveniente saber. *Revista Mexicana*. 2009; 76: 3.
11. Huamán, O., Sandoval, M., Arnao, I., & Béjar, E. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* (achiote), en ratas. In *Anales de la Facultad de Medicina UNMSM*. 2009; 70(2):97-102.
12. Avendaño JM, Jaramillo H, Rodriguez-Lomeli M y cols. Inhibidores de secreción ácida gástrica para profilaxis de úlceras por estrés. Indicaciones apropiadas e inapropiadas y su impacto económico en un hospital de segundo nivel en Mexicali, B.C. *Med Int Mex*. 2010;26:431-436.
13. Gartner, L. P., & Hiatt, J. L. Atlas en color y texto de histología. Editorial Médica Panamericana. 2015.
14. Travieso, J. C. F. Incidencia actual de la gastritis: una breve revisión. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 2014; 45(1): 10-17.
15. Madrid, A. M., Espinoza, L. J., Mellado, M. A., Osorio, M. E., Montenegro, I. J., & Jara, C. E. Evaluation of the antioxidant capacity of *Psoralea glandulosa* L. (Fabaceae) extracts. *Journal of the Chilean Chemical Society*. 2012; 57(3), 1328-1332. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-97072012000300028
16. Madrid, A., Espinoza, L., Mellado, M., Montenegro, I., Gonzalez, C., Santander, R., & Jara, C. Study of the chemical composition of the resinous exudate isolated from *Psoralea glandulosa* and evaluation of

- the antioxidant properties of the terpenoids and the resin. Blacpma, 2013; 12: 338-345. [Citado el 13 de septiembre 2015]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/856/85628141001.pdf>
17. Gutiérrez, R., & Alva, B. Fitoconstituyentes de las hojas de *Psoralea glandulosa* y efecto del infuso sobre la Glicemia en *Rattus rattus* var. *albinus* con hiperglicemia experimental. Rev. MedVallej. Rev Med Vallejana. 2006; 3(2), 85-90.
18. Srikanta et al. "A novel phenol-bound pectic polysaccharide from *Decalepis hamiltonii* with multi-step ulcer preventive activity", Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/13/5196.pdf>.
19. Estruch, R. Efectos del alcohol en la fisiología humana. Adicciones. 2002; 14(5).
20. Jaña, F., Faini, F., Lapier, M., Pavani, M., Kemmerling, U., Morello, A. ... & Ferreira, J. Tumor cell death induced by the inhibition of mitochondrial electron transport: The effect of 3-hydroxybakuchiol. Toxicology and applied pharmacology. 2013; 272(2): 356 - 364. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X1300272X>
21. Tusplantasmedicinales.com. Culén y sus propiedades curativas - Tusplantasmedicinales.com. 2012 [Internet] Disponible en: <http://www.tusplantasmedicinales.com/culen/> [Accessed 12 set. 2016].
22. EcuRed "Conocimiento con todos y para todos" [Internet] n.d. Culén. [Consultado 13, septiembre, 2015]. Disponible en: <http://www.ecured.cu/index.php/Cul%C3%A9n>
23. Arroyo, J., Almora, Y., Quino, M., Martínez, J., Condorhuamán, M., Flores, M., & Bonilla, P. Efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. In Anales de la Facultad de Medicina. 2009; 70(2): 89-96. UNMSM. Facultad de Medicina.
24. Ghosh, P., Badgujar, L., Ajmera, A., Garg, H., Purohit, A., & Bodhankar, S. Effect of ethanolic extract of *Psoralea corylifolia* on *H. pylori* infection in laboratory rats. Pharmacologyonline. 2009; 2:557-569. Disponible en:

- <http://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2009/vol2/056.Ghosh.pdf> Ascencio Claudia, P. Fisiología de la Nutrición. Ed. McGraw Hill. 2012
25. Reyes A., M., A. Uso forestal de suelos erosionados con un manejo sostenible en la provincia de Huaura. 2015. Disponible en: <http://190.116.38.24:8090/xmlui/handle/123456789/260?show=full> [Internet]
26. Argimon P., J. M., & Jiménez V., J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. *Madrid*.
27. González Villa, Á. A. Obtención de aceites esenciales y extractos etanólicos de plantas del Amazonas (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de Colombia-Sede Manizales). 2004.
28. Alibardi, L. Muscle differentiation and morphogenesis in the regenerating tail of lizards. *J. Anat.* 1995; 186: 143-151.
29. Rober t A, Nezamis RA, Lancaster JE, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterol.* 1979; 77: 433-43.
30. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo CYTED. Manual de Técnicas de Investigación. 1995;132-137
31. Corne, S. J., Morrissey, S. M., & Woods, R. J. Proceedings: A method for the quantitative estimation of gastric barrier mucus. *The Journal of physiology.* 1974; 242(2): 116P-117P.
32. Sedlak, J., & Lindsay, R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical biochemistry.* 1968; 25: 192-205.
33. Buege, J. A., & Aust, S. D. [30] Microsomal lipid peroxidation. *Methods in enzymology.* 1978; 52: 302-310.
34. Hernández, S. El modelo animal en las investigaciones biomédicas. *Biomedicina.* 2006; 2(3): 252-256.
35. Comité Institucional de Ética para el Uso de Animales de Investigación. Procedimiento para el uso de animales de laboratorio en

- el Instituto Nacional de Salud. Primera edición. PRA-INS-036. Ministerio de Salud, Lima. 2012.
36. Valenzuela, A., Valenzuela, R., Sanhueza, J., & Morales, G. Alimentos funcionales, nutraceuticos y foshu:¿ vamos hacia un nuevo concepto de alimentación?. Revista chilena de nutrición. 2014; 41(2): 198-204.
37. Castañeda, R., Gutiérrez, H., Carrillo, É., & Sotelo, A. Leguminosas (Fabaceae) silvestres de uso medicinal del distrito de Lircay, provincia de Angaraes (Huancavelica, Perú). *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 2017; 16(2): 136-149.
38. Kumar, V., Abbas, A. K., & Fausto, N. Patología estructural y funcional de Robbins y Cotran. 2010; 8A QY 4.
39. Angosto, M. C. Bases moleculares de la apoptosis. In Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2003; 69(1).
40. DIAZ, L. Mucosa gástrica: mecanismos protectores y efectos dañinos del ácido acetilsalicílico. Enfoques fisiológico y bioquímico. Revista de Medicina e investigación. 2015; 3(01).
41. Cisneros, R., Oré, R., Arnao, I., & Suárez, S. Relación de glutatión reducido/oxidado (GSH/GSSG) en ratas diabéticas tratadas con maca (*Lepidium meyenii walp*). In Anales de la Facultad de Medicina-UNMSM. 2011; 72(2): 107-111.
42. Sandoval, M., Ayala, S., Oré, R., Loli, A., Huamán, Ó., Valdivieso, R., & Béjar, E. Capacidad antioxidante de la sangre de grado (Croton palanostigma) sobre la mucosa gástrica, en animales de experimentación. In Anales de la Facultad de Medicina-UNMSM. 2006; 67(3):199-205).
43. Ávalos, A. Á., Gómez, M. J. M., Montalvo, F. P., & Gobin, E. S. Actividad antiulcerosa de un extracto etanólico de *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Schult. Bip. en ratas. Rev Cubana Plant med. 1998; 3(3):12-7.
44. Araujo, E. C., & Gutiérrez, Ó. G. H. Efecto regenerador del extracto acuoso de semilla de *linum usitatissimum* (linaza) sobre la mucosa gástrica con úlcera inducida por etanol en ratas.
45. Ponce, R. A. L., Vegas, M. H. S., Quispe, R. C., & Pérez, L. A. M. Tratamiento regenerativo de la mucosa gástrica con la mazamorra de

- tocosh de papa, en animales de experimentación. Theorēma (Lima, Segunda época, En línea. 2016; (4):091-097.
46. Zamalloa Chávez, Y., Tuni, P., & Reyna, R. Evaluación del efecto citoprotector gástrico y efecto hepatoprotector del extracto seco hidroalcohólico al 70% de *Plantago major* L.(Llantén) en animales de experimentación. 2011
47. Hollander, D., & Tarnawski, A. The protective and therapeutic mechanisms of sucralfate. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1990; 25 (173): 1-5.
48. Szabo, S. The mode of action of sucralfate: the 1× 1× 1 mechanism of action. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1991; 26(185): 7-12.
49. Parvan, M., Sajjadi, S. E., & Minaiyan, M. Protective effect of two extracts of *Cydonia oblonga* miller (Quince) fruits on gastric ulcer induced by indomethacin in rats. *International journal of preventive medicine*. 2017; 8.
50. Yuniarto, A., Susilawati, E., Khairunnisa, I., Juanda, D., & Setiawan, F. Antioxidant and gastric ulcer healing effect of *orthosiphon stamineus* (benth.) leaves extract in aspirin-induced rats. *Asian j pharm clin res*. 2017;10(2): 397-399.
51. Yuniarto, A., Susilawati, E., Rahman, T. A., Setiawan, F., & Juanda, D. Gastric Ulcer Healing Effect of Bangle (*Zingiber cassumunar* (Roxb.)) Rhizome Extract in Aspirin-induced Rats Model. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2017; 1(1): 29-34.
52. Sandoval Vegas, M. H., Tenorio Mucha, J., Tinco Jayo, A., Loli Ponce, R. A., & Calderón Pinillos, S. Efecto antioxidante y citoprotector del tocosh de *Solanum tuberosum* papa en la mucosa gástrica de animales de experimentación. In *Anales de la Facultad de Medicina-UNMSM*. 2015; 76 (1):15-20.
53. Gutiérrez, M., & Alva, S. Fitoconstituyentes de las hojas de *Psoralea glandulosa* y efecto del infuso sobre la glicemia en *Rattus rattus* var. *albinus* con hiperglicemia experimental. *Revista en línea*. 2006

54. Madrid, A. M., Espinoza, L. J., Mellado, M. A., Osorio, M. E., Montenegro, I. J., & Jara, C. E. Evaluation of the antioxidant capacity of *Psoralea glandulosa* L.(Fabaceae) extracts. *Journal of the Chilean Chemical Society*. 2012; 57(3): 1328-1332.
55. Plasencia, E., Portilla, D., & Quispe, I. Efecto del infuso de hojas secas de *Psoralea glandulosa* sobre ileon aislado de *Cavia porcellus* tipo ondulado erizado. *Revista Farmaciencia*. 2013; 1(2): 74-83.
56. Cotrina, E. P., Díaz, I. Q., & Lecca, D. P. Efecto del infuso de hojas secas de *Psoralea glandulosa* sobre íleon aislado de *Cavia porcellus* tipo ondulado erizado. *farmaciencia*. 2014; 1(2): 74-83.
57. Li, C. C., Wang, T. L., Zhang, Z. Q., Yang, W. Q., Wang, Y. F., Chai, X., & Li, Z. Phytochemical and pharmacological studies on the genus *Psoralea*: a mini review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016.
58. Backhouse, C. N., Delporte, C. L., Negrete, R. E., Erazo, S., Zuñiga, A., Pinto, A., & Cassels, B. K. Active constituents isolated from *Psoralea glandulosa* L. with antiinflammatory and antipyretic activities. *Journal of ethnopharmacology*. 2001; 78(1): 27-31.
59. Correa, C. S., Razco, L. C., Sánchez, C. G., Aquino, O. C., & Rodríguez, A. M. Efecto de *Tessaria integrifolia* R. et P. sobre úlceras gástricas inducidas en *Rattus rattus* var. *albinus*. *PHARMACIENCIA*. 2014; 2(1): 19-23.
60. Julca, R. Y., Diaz, I. Q., & Viteri, S. C. EFECTO DE *Calophyllum brasiliense* sobre niveles de malondialdehído en mucosa gastrica de *rattus norvegicus* var. *albinus* ovariectomizadas. *revista perspectiva*. 2016; 16(1-2).
61. de González Méndez, T. M. El papel de las prostaglandinas en la citoprotección gastrointestinal. *Natura Medicatrix: Revista médica para el estudio y difusión de las medicinas alternativas*. 1995; (39): 37-39.
62. Kassahun Gebremeskel, A., Wijerathne, T. D., Kim, J. H., Kim, M. J., Seo, C. S., Shin, H. K., & Lee, K. P. *Psoralea corylifolia* extract induces vasodilation in rat arteries through both endothelium-dependent and-independent mechanisms involving inhibition of TRPC3 channel

- activity and elaboration of prostaglandin. *Pharmaceutical biology*. 2017; 55(1):2136-2144.
63. Haraguchi, H., Inoue, J., Tamura, Y., & Mizutani, K. Inhibition of mitochondrial lipid peroxidation by bakuchiol, a meroterpene from *Psoralea corylifolia*. *Planta medica*. 2000; 66(06):569-571.
64. Nunes, C., Teixeira, N., Serra, D., Freitas, V., Almeida, L., & Laranjinha, J. Red wine polyphenol extract efficiently protects intestinal epithelial cells from inflammation via opposite modulation of JAK/STAT and Nrf2 pathways. *Toxicology Research*. 2016; 5(1): 53-65.
65. Bellik, Y., Boukraâ, L., Alzahrani, H. A., Bakhotmah, B. A., Abdellah, F., Hammoudi, S. M., & Iguer-Ouada, M. Molecular mechanism underlying anti-inflammatory and anti-allergic activities of phytochemicals: an update. *Molecules*. 2012; 18(1): 322-353.
66. Carrasco-Pozo, C., Castillo, R. L., Beltrán, C., Miranda, A., Fuentes, J., & Gotteland, M. Molecular mechanisms of gastrointestinal protection by quercetin against indomethacin-induced damage: role of NF- κ B and Nrf2. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2016; 27: 289-298.
67. Terra, X., Valls, J., Vitrac, X., Mérrillon, J. M., Arola, L., Ardèvol, A., & Blay, M. Grape-seed procyanidins act as antiinflammatory agents in endotoxin-stimulated RAW 264.7 macrophages by inhibiting NF κ B signaling pathway. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007; 55(11): 4357-4365.
68. Kim, J. S., & Jobin, C. The flavonoid luteolin prevents lipopolysaccharide-induced NF- κ B signalling and gene expression by blocking I κ B kinase activity in intestinal epithelial cells and bone-marrow derived dendritic cells. *Immunology*. 2005; 115(3): 375-387.
69. Nunes, C., Ferreira, E., Freitas, V., Almeida, L., Barbosa, R. M., & Laranjinha, J. Intestinal anti-inflammatory activity of red wine extract: unveiling the mechanisms in colonic epithelial cells. *Food & function*. 2013; 4(3): 373-383.
70. Adhikari, S., Joshi, R., Patro, B. S., Ghanty, T. K., Chintalwar, G. J., Sharma, A., & Mukherjee, T. Antioxidant activity of bakuchiol: experimental evidences and theoretical treatments on the possible

- involvement of the terpenoid chain. Chemical research in toxicology. 2003; 16(9):1062-1069.
71. Ferrándiz, M. L., Gil, B., Sanz, M. J., Ubeda, A., Erazo, S., González, E., ... & Alcaraz, M. J. Effect of bakuchiol on leukocyte functions and some inflammatory responses in mice. Journal of pharmacy and pharmacology. 1996; 48(9):975-980.
72. Pae, H. O., Cho, H., Oh, G. S., Kim, N. Y., Song, E. K., Kim, Y. C., ... & Chung, H. T. Bakuchiol from *Psoralea corylifolia* inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase gene via the inactivation of nuclear transcription factor- κ B in RAW 264.7 macrophages. International immunopharmacology. 2001;1(9-10): 1849-1855.
73. Kumar, A., Pujari, N. M., Kumar, S., Singh, N., & Kumar, H. Effect of *ficus benghalensis* leaves extract on experimental chronic ulcers in rats. International journal of biological & pharmaceutical research. 2016; 7(3): 142-149.

ANEXOS

ANEXO I:

Hojas y flores de *Psoralea glandulosa* (culén)



ANEXO II:

Taxonomía la *Psoralea glandulosa* (culén)

Reino	:	<i>Plantae</i>
División	:	<i>Fanerógamas</i>
Subdivisión	:	<i>Angiospermas</i>
Clase	:	<i>Dicotiledóneas</i>
Superorden	:	<i>Fabanae</i>
Orden	:	<i>Fabales</i>
Familia	:	<i>Fabaceae</i>
Género	:	<i>Psoralea</i>
Especie	:	<i>glandulosa</i> L.

ANEXO III

Procedimiento de extracción del extracto hidroetanólico seco

